

AW

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/039539 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/4035**,
31/415, 31/433, 31/443, 31/4436, 31/4709, 31/4725,
31/501, 31/505, A61P 35/00, 35/04

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11350

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 55 076.6 9. November 2001 (09.11.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **OSSWALD, Mathias**
[DE/DE]; Im Strenger 7A, 64665 Alsbach-Hähnlein
(DE). **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Strasse
17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **MEDERSKI, Werner**
[DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg
(DE). **AMENDT, Christiane** [DE/DE]; Kurt-Schu-
macher-Strasse 28, 55124 Mainz (DE). **GRELL, Matthias**
[DE/DE]; Lindenweg 44, 64291 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/039539 A2

(54) Title: USE OF ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF TUMOUR DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON TUMO-
RERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of endothelin receptor antagonists in the production of a medicament for treating
tumour diseases.

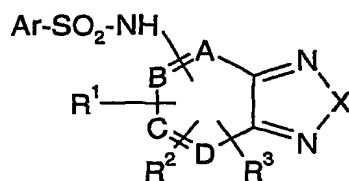
(57) Zusammenfassung: Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
von Tumorerkrankungen.

Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Tumorerkrankungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

a) die in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10



I

15

worin

20

-A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, worin 1 oder 2 CH durch N ersetzt ist (sind),

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch H, Hal, A, Alkenyl mit bis zu 6 C-Atomen, Ph, OPh, NO₂, NR⁴R⁵, NHCOR⁴, CF₃, OCF₃, CN, OR⁴, COOR⁴, (CH₂)_nCOOR⁴, (CH₂)_nNR⁴R⁵, -N=C=O oder NHCONR⁴R⁵ substituiertes Ph oder Naphthyl,

25

R¹, R², R³ jeweils unabhängig voneinander fehlen, H, Hal, A, CF₃, NO₂, NR⁴R⁵, CN, COOR⁴, NHCOR⁴,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H oder A, zusammen auch -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-,

30

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ph Phenyl,

X O oder S,

Hal F, Cl, Br oder I,

35

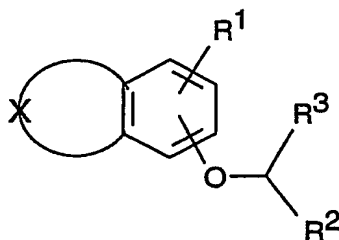
n 1, 2 oder 3 bedeuten,

sowie ihre Salze;

b) die in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

15

X

eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1-2 O- und/oder 1-2 S-Atome ersetzt sein können, wobei

20

jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache

Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin

befindlichen Stickstoffes durch A, R⁸ und/oder NR⁴R^{4'}

25

auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein

kann,

A

Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-

Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁴=CR^{4'}-

30

Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein

können,

R¹

H oder A,

R²

COOR⁴, CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO₂R⁸,

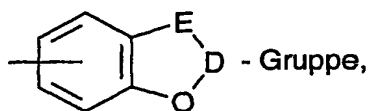
35

R³

Ar,

- 3 -

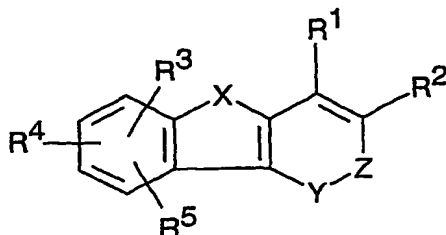
R^4, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^5 , R^6 oder R^7 substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder
 eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R^5 oder R^6 substituierte



R^5, R^6, R^7 jeweils unabhängig voneinander R^4 , OR^4 , Hal, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , NO_2 , NR^4R^4 , $NHCOR^4$, CN , $NHSO_2R^4$, $COOR^4$, COR^4 , $CONHSO_2R^8$, $O(CH_2)_nR^2$, OPh , $O(CH_2)_nOR^4$ oder $S(O)_mR^4$,
 R^8 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^1 , NR^4R^4 oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 E CH_2 oder O,
 D Carbonyl oder $[C(R^4R^4)]_n$,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 0, 1 oder 2,
 n 1 oder 2 bedeuten,
 sowie ihre Salze;

c) die in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen der Formel I

5



I

10

worin

-Y-Z- -NR⁷-CO-, -N=C(OR⁷)- oder -N=CR⁸-,R¹ Ar,R² COOR⁶, CN, 1H-tetrazol-5-yl oder CONHSO₂Ar,R³, R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander R⁶, OR⁶, S(O)_mR⁶, Hal, NO₂, NR⁶R^{6'}, NHCOR⁶, NHSO₂R⁶, OCOR⁶, COOR⁶ oder CN,

15

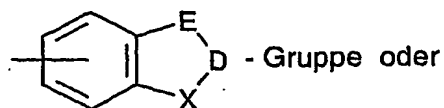
R⁶, R^{6'} jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,R⁷ (CH₂)_nAr,

20

R⁸ Ar oder OAr,Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁹, R¹⁰ oder R¹¹ substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R⁹ oder R¹⁰ substituierte

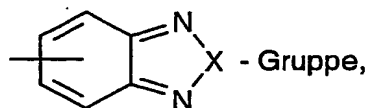
25

30

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch R⁹ oder R¹⁰ substituierte

35

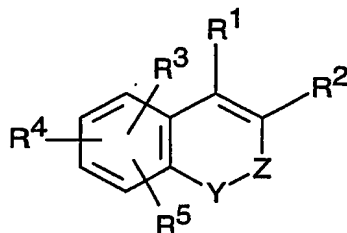
- 5 -



- 5 R^9, R^{10}, R^{11} jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , NO_2 , $NR^6R^{6'}$, $NHCOR^6$, CN , $NHSO_2R^6$, $COOR^6$, COR^6 , $CONHSO_2Ar$, $O(CH_2)_nR^2$, $O(CH_2)_nOR^6$ oder $S(O)_mR^6$,
- E CH_2 , S oder O,
- 10 D Carbonyl oder $[C(R^6R^{6'})]_n$,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- X O oder S,
- m 0, 1 oder 2,
- 15 n 1 oder 2 bedeuten,
- sowie ihre Salze;

d) die in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen der Formel I

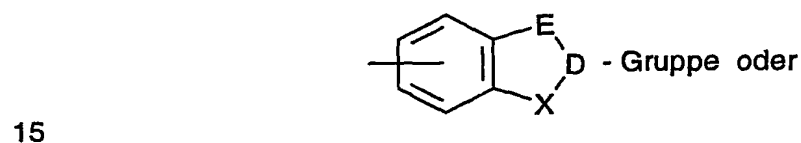
20



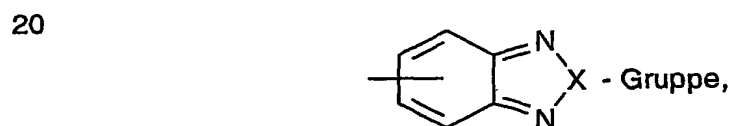
25

- worin
- Y-Z- $-NR^7-CO-$, $-N=C(OR^7)-$ oder $-N=CR^8-$,
- 30 R^1 Ar,
- R^2 $COOR^6$, $(CH_2)_nCOOR^6$, CN , 1H-Tetrazol-5-yl oder $CONHSO_2Ar$,
- R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , $S(O)_mR^6$, Hal, NO_2 , $NR^6R^{6'}$, $NHCOR^6$, $NHSO_2R^6$, $OCOR^6$, COR^6 , $COOR^6$ oder CN , wobei R^3 und R^4 zusammen auch eine $O(CH_2)_nO$ -Gruppe darstellen können,
- 35

	$R^6, R^{6'}$	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,
	R^7	$(CH_2)_n Ar$,
	R^8	Ar oder OAr,
5	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^9 , R^{10} oder R^{11} substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl oder
10		eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R^9 oder R^{10} substituierte

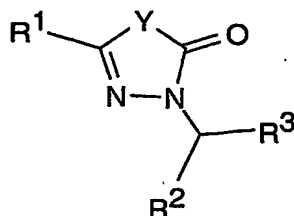


eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch R^9 oder R^{10} substituierte



25	R^9, R^{10}, R^{11}	jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , NO_2 , $NR^6R^{6'}$, $NHCO R^6$, CN , $NHSO_2R^6$, $COOR^6$, COR^6 , $CONHSO_2Ar$, $O(CH_2)_nR^2$, $O(CH_2)_nOR^6$ oder $S(O)_mR^6$,
30	E	CH_2 , S oder O,
	D	Carbonyl oder $[C(R^6R^{6'})]_n$,
	X	O oder S,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	m	0, 1 oder 2,
35	n	1, 2 oder 3 bedeuten,
		sowie ihre Salze;

e) die in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen der Formel I



I

worin

10

Y

$-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})-$, $-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-$ oder $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})-\text{S}-$,

R¹

Het, Ar, R³ oder R⁴,

R²

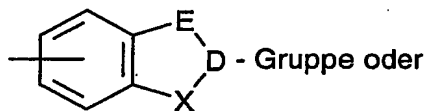
Ar oder

eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder

15

zweifach durch A, R³, OR⁴, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, Hal, NHCOR⁴, NHSO₂R⁴, COOR⁴, COR⁴, CONHSO₂R⁶, O(CH₂)_nR³, OPh, O(CH₂)_nOR⁴ oder S(O)_mR⁴ substituierte

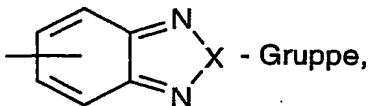
20



25

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch A, R³, OR⁴, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, Hal, NHCOR⁴, NHSO₂R⁴, COOR⁴, COR⁴, CONHSO₂R⁶, O(CH₂)_nR³, OPh, O(CH₂)_nOR⁴ oder S(O)_mR⁴ substituierte

30



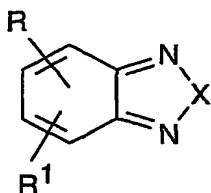
35

R³

CN, COOH, COOA, CONHSO₂R⁵ oder 1H-Tetrazol-5-yl,

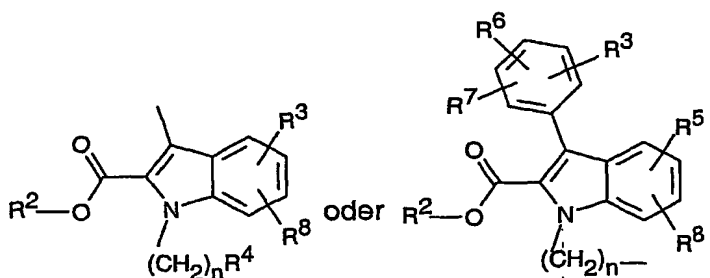
	$R^4, R^{4'}$	jeweils unabhängig voneinander H, A oder unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl
5	R^5 R^6	A oder Ar, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^5 , NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
10	A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^4=CR^{4'}$ -Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^4 , NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN, Hal, $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$, $COOR^4$, COR^4 , $CONHSO_2R^6$, $O(CH_2)_nR^3$, OPh , $O(CH_2)_nOR^4$ oder $S(O)_mR^4$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
20	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R^3 , NH_2 , NHA, NA_2 , CN, NO_2 und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
25	D	Carbonyl oder $[C(R^4R^{4'})]_n$,
	E	CH_2 , S oder O,
30	Hal	F, Cl, Br oder I,
	X	O oder S,
	m	0, 1 oder 2,
	n	1 oder 2 bedeuten,
35		sowie ihre Salze;

f) die in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen der Formel I



I

worin



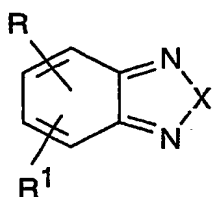
- X O oder S,
- R¹ H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl, SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,
- R² H oder A,
- R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA, O-Alkylen-R⁴, A, S-A, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NHSO₂R⁴, NASO₂A, NASO₂-R⁴, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl, NH(CO)NHPhenyl, NHCOOA, NAAcyl, NHR⁴, NHCOOR⁴, NHCOOBenzyl, NHSO₂Benzyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH, O(CH₂)_nCOOR², O(CH₂)_nOR², CH₂OH oder CH₂OA,
- R³ und R⁶ zusammen auch -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CF₂-O- oder -O-CF₂-CF₂-O-,
- R⁴ unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R³ und/oder R⁶ substituiertes Phenyl,
- A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 1 oder 2
 bedeuten,
 sowie ihre Salze;

5

g) die in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10



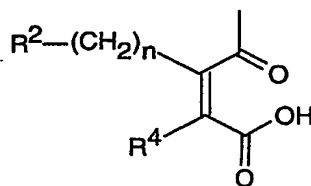
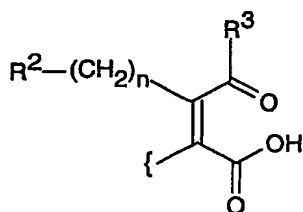
I

15

worin

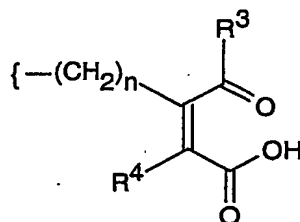
20

R



25

oder



30

X

O oder S,

R¹

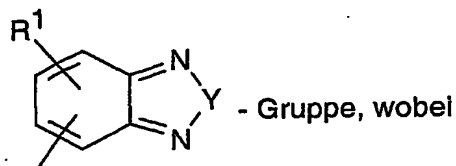
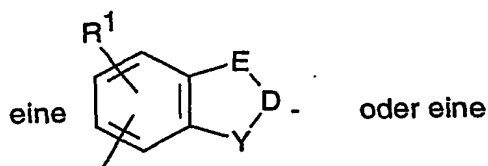
H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
 SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R², R³, R⁴

jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte
 oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA,
 O-Alkylen-R⁵, A, S-A, SOA, SO₂A, SOR⁵, SO₂R⁵, NO₂,
 NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NHSO₂R⁵, NASO₂A,

35

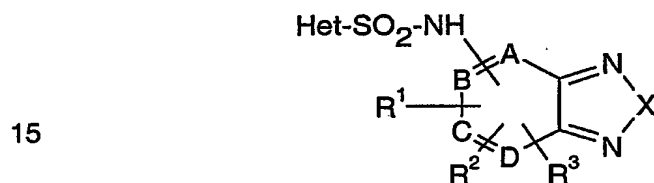
NASO₂-R⁵, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl,
 NH(CO)NHR⁵, NHCOOA, NAAcyl, NHCOOCH₂R⁵,
 NHSO₂CH₂R⁵, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂, 1-
 Piperidiny-CO-NH, 1-Pyrrolidiny-CO-NH,
 O(CH₂)_nCOOA, O(CH₂)_nCOOH, O(CH₂)_nOH,
 O(CH₂)_nOA, CH₂OH, CH₂OA, COOH, COOA,
 CH₂COOH oder CH₂COOA substituierte Phenylgruppe,



R² noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,
 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,
 OH, OA, A, S-A, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl,
 NHSO₂A, NASO₂A, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl,
 NHCOOA, NAAcyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂,
 N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CO-NH,
 O(CH₂)_nCOOA, O(CH₂)_nCOOH, O(CH₂)_nOH,
 O(CH₂)_nOA, CH₂OH, CH₂OA, COOH, COOA,
 CH₂COOH oder CH₂COOA substituierte Phenylgruppe,
 Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁶=CR⁶-
 Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
 können,
 Carbonyl oder [C(R⁶R⁶)]_m,
 CH₂, S oder O,

- Y O oder S,
 R^6 und R^6 jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 1 oder 2 und
 m 1 oder 2 bedeutet,
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren;

- h) die in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen der Formel I



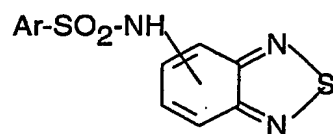
- worin
 -A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, in der auch 1 oder 2 CH
 durch N ersetzt sein können,
 Het einen unsubstituierten oder durch -Z- R^6 substituierten
 ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder
 S-Atomen,
 R^1, R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander fehlen, H, Hal, A, CF_3 ,
 NO_2 , NR^4R^5 , CN, $COOR^4$ oder $NHCOR^4$,
 R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H oder A, oder
 zusammen auch $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$,
 R^6 einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach
 durch R^7, R^8 und/oder R^9 substituierten Phenylrest,
 Benzothiadiazol-5-yl- oder Benzoxadiazol-5-yl-Rest,
 R^7, R^8, R^9 jeweils unabhängig voneinander A, O-A, CN, COOH,
 COOA, Hal, Formyl, -CO-A, R^7 und R^8 zusammen auch
 $-O-(CH_2)_m-O-$,

- 13 -

- A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 X O oder S,
 Z -CO-, -CONH-, -CO-(CH₂)_n-, -CH=CH-, -(CH₂)_n-,
 5 -CONHCO-, -NHCONH-, -NHCOO-, -O-CONH-,
 -CO-O- oder -O-CO-,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1 oder 2 und
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,
 10 sowie ihre Salze;

i) die in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen der Formel I

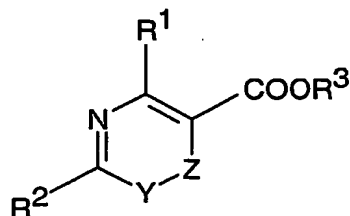
15



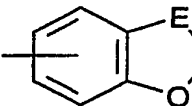
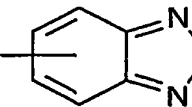
- worin
 20 Ar einfach durch NH₂, NHA oder NA₂ substituiertes
 Naphthyl und
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 bedeuten,
 25 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze;

j) die in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen der Formel I

30

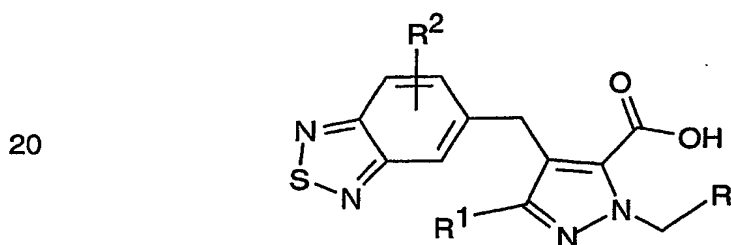


35

	worin	
	-Y-Z-	-NR ⁴ -CO oder -N=CR ⁵ -,
	R ¹	Ar,
5	R ²	H, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR ³ oder Hal substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ³ , OR ³ oder Hal substituiertes (CH ₂) _m Ph oder (CH ₂) _m -cycloalkyl,
10	R ³ , R ^{3'}	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl,
	R ⁴	CH ₂ Ar,
	R ⁵	OCH ₂ Ar,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ⁶ , R ⁷ oder R ⁸ substituiertes Phenyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R ⁶ substituierte
20		 D - Gruppe oder
25		eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach durch R ⁶ substituierte
30		 S - Gruppe,
	E	CH ₂ oder O,
	D	Carbonyl oder (CH ₂) _n ,
35	E und D	zusammen auch CH=CR ⁹ ,
	R ⁶ , R ^{6'}	jeweils unabhängig voneinander R ³ , OR ³ oder Hal,

- R^7 R^3 , OR^3 , Hal, NO_2 , NH_2 , NHR^3 , NR^3R^3 , $NHCOR^3$,
 $COOR^3$, $O(CH_2)_nR^3$ oder $O(CH_2)_nOR^3$,
 R^8 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 ,
 OR^3 , Hal, NO_2 , NH_2 , NHR^6 , NR^6R^6 , $NHCOR^3$ oder
 $COOR^3$ substituiertes Ph,
 R^9 H, OH, CH_2OH oder $COOR^3$,
Hal F, Cl, Br oder I,
Ph Phenyl,
m 0 oder 1,
n 1 oder 2 bedeuten,
sowie ihre Salze;

- k) die in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen der Formel I

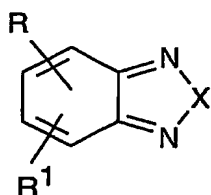


worin

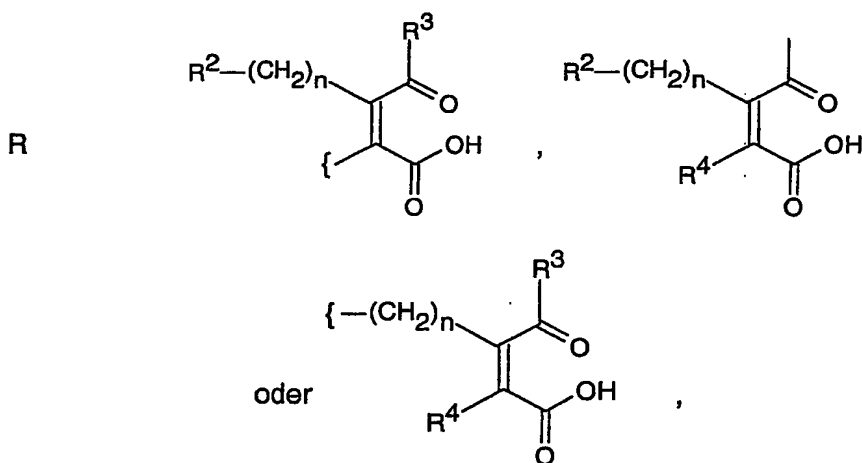
- R unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 ,
 R^4 oder R^5 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes
oder einfach durch R^2 substituiertes 2,1,3-Benzothia-
diazolyl,
 R^1 A, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
-S-A, -O-A, unsubstituiertes oder einfach durch R^3
substituiertes Phenyl, -Alkylen-phenyl oder unsub-
stituiertes oder einfach durch R^3 substituiertes Thienyl,
 R^2 A, F, Cl, Br oder -O-A,
 R^3 , R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander A, -O-A, -S-A,
-O-alkylen-COOH, -alkylen-COOH oder COOH,

R^3 und R^4 zusammen auch -O-CH₂-O- und
 A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,
 bedeutet,
 sowie ihre Salze;

l) die in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

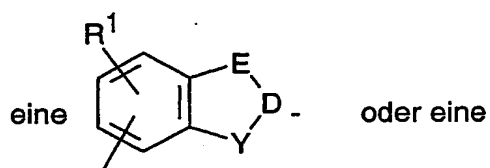


X O oder S,

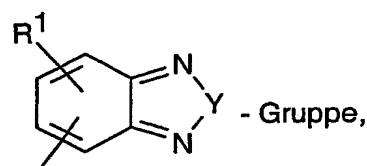
R^1 H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
 SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R^2, R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte
 oder ein- oder mehrfach durch R^7 substituierte Phenyl-
 gruppe, wobei R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl
 bedeutet,

5



10



15

R⁵

20

25

A

30

D

E

Y

R⁶ und R^{6'}R⁷

35

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R², R³ oder R⁴ einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R⁷ substituierten Rest R⁸ bedeutet, eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, A, S-A, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NASO₂A, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl, NHCOOA, NAAcyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH, O(CH₂)_nCOOA, O(CH₂)_nCOOH, O(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nOA, CH₂OH, CH₂OA, COOH, COOA, CH₂COOH oder CH₂COOA substituierte Phenylgruppe, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁶=CR^{6'}-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Carbonyl oder [C(R⁶R^{6'})]_m,

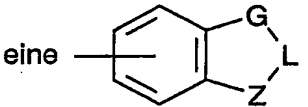
CH₂, S oder O,

O oder S,

jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

Hal, OH, OA, O-Alkylen-R⁵, A, S-A, S-OA, SO₂A, S-OR⁵, SO₂R⁵, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A,

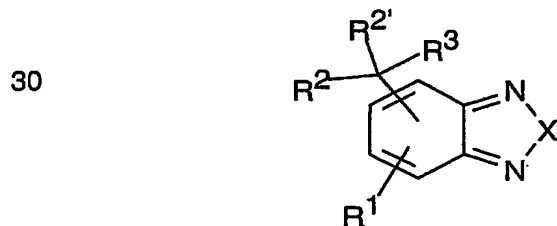
5
 10
 NHSO_2R^5 , NASO_2A , $\text{NASO}_2\text{-R}^5$, NH(CO)NH_2 ,
 NH(CO)NHA , Formyl, NH(CO)NHR^5 , NHCOOA ,
 NAAcyl , $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$, $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$, NHCOO-
 Alkylen-OA, NH(CO)NA_2 , 1-PiperidinyI-CO-NH, 1-
 PyrrolidinyI-CONH, $\text{O(CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{COOH}$,
 $\text{O(CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH ,
 COOA , CH_2COOH oder CH_2COOA ,
 R^8 5-7 gliedriger Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-
 Atomen oder

15
 eine  - Gruppe,

20
 G, Z jeweils unabhängig voneinander $-\text{CH=}$, N, O oder S,
 L $-\text{CH=}$, $-\text{CH=CH-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 0, 1 oder 2 und
 m 1 oder 2 bedeutet,
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren;

25

m) die in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen der Formel I



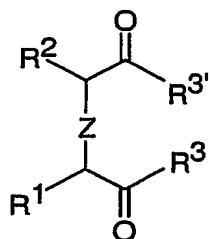
35

worin

	X	O oder S,
	R ¹	H, Hal, OH, OA, A, NO ₂ , NH ₂ , NHA, NAA', NHCOR ⁴ , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁴ , NHSO ₂ R ⁶ , S(O) _m R ⁶ , SO ₃ H, SO ₂ NR ⁴ R ^{4'} oder Formyl,
5	R ² , R ^{2'}	jeweils unabhängig voneinander A, (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n Het, CH ₂ COAr, CH ₂ COHet oder OAr,
	R ^{2'}	zusätzlich auch H,
	R ³	COOR ⁴ , CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO ₂ R ⁵ ,
10	R ⁴ , R ^{4'}	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R ⁵	A oder Ar,
	R ⁶	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
15	R ⁷ , R ^{7'}	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C- Atomen,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C- Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁷ =CR ^{7'} -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
20		
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁴ , NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ , CN, Hal, NHCOR ⁴ , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁴ , NHSO ₂ R ⁶ , COOR ⁴ , OPh, CONH ₂ , CONHA, CONAA', COR ⁴ , CONHSO ₂ R ⁴ , CONHSO ₂ R ⁶ , O(CH ₂) _n COOR ⁴ , O(CH ₂) _n OR ⁴ , SO ₃ H, SO ₂ NR ⁴ R ^{4'} , S(O) _m R ⁶ oder S(O) _m R ⁴ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
25		
	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R ³ , NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ und/oder =O substituiert sein kann,
30		
35		

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 m 0, 1 oder 2 und
 n 1 oder 2 bedeuten,
 wobei, sofern R^2 CH_2COAr und $R^{2'}$ H ist, R^3 nicht COOA bedeutet,
 sowie deren Salze;

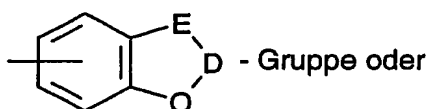
n) die in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen der Formel I



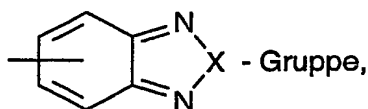
worin

Z eine Einfach- oder eine Doppelbindung,

R^1 eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R^7 substituierte



eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach durch R^7 substituierte



R^2 A, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_m$, $\text{Cycloalkyl}-(\text{CH}_2)_m$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m$ oder $R^1-(\text{CH}_2)_m$,

	$R^3, R^{3'}$	jeweils unabhängig voneinander OR^4 , $NHSO_2R^5$, NH_2 , NHA oder NAA' ,
	R^3 und $R^{3'}$	zusammen auch -O-, dabei ein cyclisches Anhydrid bildend,
5	$R^4, R^{4'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R^5	A oder Ar,
	R^6	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, 10 NH_2 , NHA, NAA' , NO_2 , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
	R^7	A, $COOR^4$, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, $CONHSO_2R^5$, Hal, OR^4 , NO_2 , NH_2 , NHA, NAA' , $NHCOR^4$, $NHCOR^6$, $NHSO_2R^4$, $NHSO_2R^6$, $S(O)_kR^4$, $S(O)_kR^6$, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Formyl,
15	$R^8, R^{8'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C Atomen,
	E	CH_2 oder O,
	D	Carbonyl oder $(CR^4R^{4'})_n$,
20	E und D	zusammen auch $CR^4=R^{4'}$,
	X	S oder O,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^8=CR^{8'}$ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome 25 durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^4 , NH_2 , NHA, NAA' , NO_2 , CN, Hal, $NHCOR^4$, $NHCOR^6$, 30 $NHSO_2R^4$, $NHSO_2R^6$, $COOR^4$, OPh, $CONH_2$, CONHA, CONAA', COR^4 , $CONHSO_2R^4$, $CONHSO_2R^6$, $O(CH_2)_nCOOR^4$, $O(CH_2)_nOR^4$, $SO_2NR^4R^{4'}$, $S(O)_kR^6$ oder $S(O)_kR^4$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
35	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert

oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, COOR⁴, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, CONHSO₂R⁵, NH₂, NHA, NAA', NO₂ und/oder =O substituiert sein kann,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

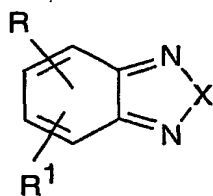
k 0, 1 oder 2

m 0, 1 oder 2 und

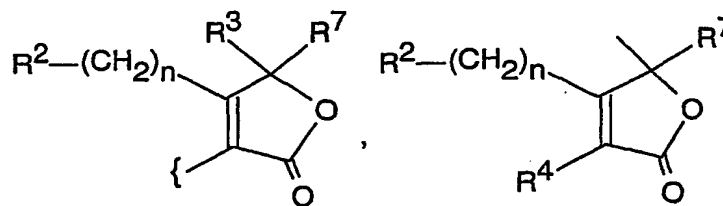
n 1 oder 2 bedeuten,

sowie die (Z)- und (E)-Isomeren und die Salze aller Isomeren;

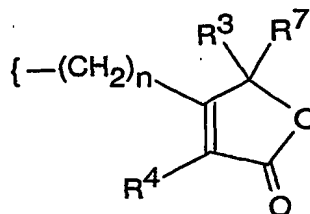
o) die in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin



R

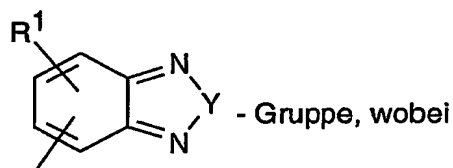
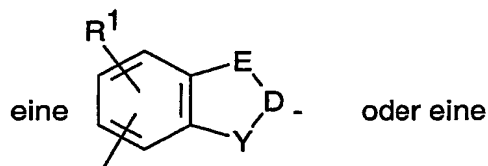


oder

X, Y jeweils unabhängig voneinander O oder S,

R¹ H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl, SO₂NH₂, SO₂-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

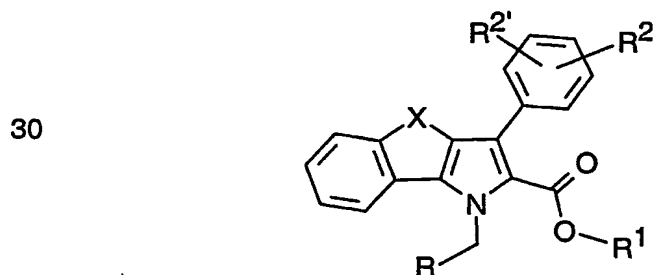
R^2, R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte
 oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA,
 O-Alkylen- R^5 , A, S-A, S-OA, SO_2A , S-OR 5 , SO_2R^5 , NO_2 ,
 5 NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyI, $NHSO_2A$, $NHSO_2R^5$, $NASO_2A$,
 $NASO_2-R^5$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, Formyl,
 $NH(CO)NHR^5$, $NHCOOA$, NAAcyI, $NHCOOCH_2R^5$,
 $NHSO_2CH_2R^5$, $NHCOO$ -Alkylen-OA, $NH(CO)NA_2$, 1-
 PiperidinyI-CO-NH, 1-PyrrolidinyI-CONH,
 10 $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$,
 $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$,
 CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,



R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,
 25 R^5 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,
 OH, OA, A, S-A, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyI,
 $NHSO_2A$, $NASO_2A$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, Formyl,
 $NHCOOA$, NAAcyI, $NHCOO$ -Alkylen-OA, $NH(CO)NA_2$,
 30 N-PiperidinyI-CO-NH, N-PyrrolidinyI-CONH,
 $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$,
 $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$,
 CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,
 35 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^6=CR^6-$

- Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- D Carbonyl oder $[C(R^6R^6)]_m$,
- E CH_2 , S oder O,
- 5 R^6 und R^6 jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
- R^7 $-O-C(=Y)-NH-R^8$,
- R^8 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R^9 substituiertes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-2 C-Atome durch O und/oder S ersetzt sein können, und/oder durch $=O$ substituiert sein können, oder
- 10 Cycloalkyl, worin 1-2 C-Atome durch N, O und/oder S ersetzt sein können,
- 15 R^9 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Naphthyl, A-O-C(=O)- oder Hal,
- Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
- 20 n 0, 1 oder 2 und
- m 1 oder 2 bedeutet,
- sowie deren Salze;

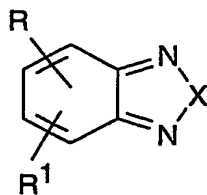
- 25 p) die in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

X N- R^3 , O oder S,

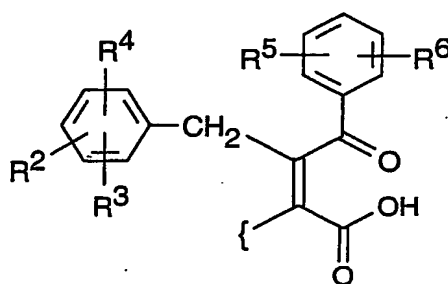
- 5 R unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R²
 und/oder R² substituiertes 2,1,3-Benzothiadiazol-4-
 oder 5-yl oder 2,1-Benzoisothiazol-5- oder 6-yl,
 oder
 10 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R²
 und/oder R² substituiertes Phenyl,
 R¹ H oder A,
 R², R^{2'} jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,
 15 OCF₃, OCHF₂, -O-CO-A, -O-alkylen-COOR¹,
 -O-alkylen-CH₂-OR¹,
 oder
 unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach
 20 durch R⁴ und/oder R^{4'} substituiertes OCH₂-Phenyl oder
 -O-CO-Phenyl,
 R² und R^{2'} zusammen auch -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- oder
 -OCH₂CH₂-,
 R³ H, A, alkylen-O-A, -CO-OA oder
 25 unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach
 durch R⁴ und/oder R^{4'} substituiertes alkylen-Phenyl,
 R⁴, R^{4'} jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,
 COOR¹ oder CH₂OR¹,
 30 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 bedeuten,
 sowie ihre Salze;
 35 q) die in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen der Formel I



I

worin

R



- X O oder S,
 R¹ H, Hal, OA or A,
 R², R³, R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA
 oder R⁴,
 R⁴ -O-(CH₂)_n-Cy,
 Cy Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch
 -CR⁵=CR⁵'-Gruppen und /oder 1-7 H-Atome durch
 F ersetzt sein können,
 R⁵ und R⁵' jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 0, 1 oder 2
 bedeutet,
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

5 Die Verwendung anderer Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 99/06397, WO 98/57933 oder WO 96/06095 beschrieben.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verwendungen von Arzneimitteln in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die bessere Eigenschaften besitzen als bekannte, für die gleichen Zwecke verwendbare Arzneimittel.

15 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die oben beschriebenen Verbindungen der Formeln I zur Behandlung von Krebserkrankungen geeignet sind.

20 Die oben beschriebenen Verbindungen der Formeln I und ihre Salze zeigen bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

25 Die Verbindungen zeigen u.a. eine hohe Affinität zu den Endothelin-Subrezeptoren ET_A und ET_B. Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie z.B. beschrieben von P.D. Stein et al., J. Med. Chem. 37, 1994, 329-331 und E. Ohlstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 1994, 8052-8056.

30 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

35 Unter neoplastischen Zellen werden Krebszellen verstanden.

Endothelin spielt eine Rolle bei folgenden Krebsarten:

Prostatakrebs:

- 5 Prostatakrebszellen sekretieren Endothelin 1, Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs haben höhere ET-1 Plasmalevel, ET 1 stimuliert Proliferation von verschiedenen Prostatakrebs-Zelllinien, ET-1 stimuliert Osteoblasten, (Nelson JB et al. Nature Medicine 1/9 944-949, 1995)
- 10 ET-1 stimuliert Knochenbildung in einem Osteoblastentumor-Model, ET-1 beeinflusst die Metastasenbildung von Prostatakrebs. (Nelson JB et al., Urology 53/5, 1064-1069, 1999)
- 15 Atrasentan (Abbott, Endothelin A Rezeptor-Antagonist) inhibiert das Wachstum von verschiedenen Prostatakrebs-Zelllinien *in vitro* (Nelson JB et al. Cancer Research 56, 663-668, 1996)

Ovarialkarzinom:

- 20 Expression von Endothelin 1 und Endothelin-A-Rezeptor (ETAR) in Ovarialkarzinomen, ET-1 stimuliert Proliferation von primären Ovarialkarzinomzellen, BQ123 (selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist) inhibiert die Proliferation der Tumorzellen. (Bagnato A et al. Cancer Res 59, 720-727, 1999).
- 25 Expression von ET1 and ETAR in Ovarialkarzinomen (Salani D et al. American Journal of Pathology 157/5, 1537-1547, 2000)
- ET-1 schützt Ovarialkarzinomzellen vor Apoptose. Dies kann durch BQ123 (selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist) aufgehoben werden. (Del Bufalo D. et al., Molecular Pharmacology 61/3, 524532, 2002)

30 **Darmkrebs:**

- Überexpression von ETAR in Darmtumoren (Ali H et al., Journal of Cardiovascular Pharmacology 36 S1 S69-S71, 2000)
- ET-1 stimuliert die Proliferation von Darmkrebs-Zelllinien. Dies kann durch BQ123 und BQ610 (selektive Endothelin A-Rezeptor-Antagonisten)
- 35 inhibiert werden. (Ali H et al. Gut 47, 685-688, 2000)

ET-1 ist in Tumoren von Darmkrebs-Patienten überexprimiert. BQ123 (selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist) inhibiert Metastasenbildung in einem Ratten-Metastasenmodell (Asham E et al. British Journal of Cancer 81/11, 1759-1763, 2001)

Zervixkarzinoma:

HPV positive Zervixkarzinome exprimieren ET-1 und überexprimieren Endothelin A-Rezeptor. ET-1 stimuliert Proliferation der Tumorzellen. Dies kann durch BQ123 inhibiert werden. (Venuti A et al., FASEB 14/14, 2279-2283, 2000)

Melanoma:

In Melanomen spielt eher der Endothelin B-Rezeptor eine Rolle:

Melanomazellen überexprimieren Endothelin B Rezeptor.

Bosetan ein Endothelin A- und Endothelin B –Rezeptor Antagonist inhibiert die Proliferation von Melanoma-Zellen in vitro (AACR Abstract No. 358, 2002).

Pankreas:

Ro 61-612/001 ein Endothelin A- und Endothelin B –Rezeptor Antagonist inhibiert die Proliferation von Pankreas-Tumor-Zellen (ASPC-1) *in vivo* (AACR Abstract No. 3365, 2000, kein Paper publiziert bisher)

***In vivo*-Versuch:**

Testung der Substanz in einer Ovarialkarzinom-Zelllinie analog zu AACR-Abstract No. 2075, 2000: Rosano L et al., Inhibition of tumor growth and angiogenesis by ABT 627 an endothelin receptor A antagonist in ovarian carcinoma xenografts.

Die Wirkung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Krebs kann auch nach der von Shichiri et al. in J. Clin. Invest. 87, 1867 (1991) beschriebenen Methode bestimmt werden.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

- 5 i) die in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen
- a) 5-Brom-2-ethyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- b) 2,5-Dichlor-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- c) 5-Brom-2-propyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- 10 d) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalinsulfonamid;
- e) 5-Dimethylamino-N-[6-methyl-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- 15 f) 5-Dimethylamino-N-[4-brom-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- g) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-naphthalinsulfonamid;
- 20 h) 5-Dimethylamino-N-([1,2,5]-oxadiazole-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-naphthalinsulfonamid;
- i) 5-Dimethylamino-N-(1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- j) 5-Dimethylamino-N-(6-Brom-7-methyl-1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- 25 k) 2-Phenyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- ii) die in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen
- 30 a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-essigsäure;
- b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5
- d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-essigsäure;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;
- f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-propylindol-7-yloxy)-essigsäure;
- 10 g) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-methyl-2-propylbenzimidazol-4-yloxy)-essigsäure;
- iii) die in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen
- a) 1,2-Dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 15 b) 2-(2-Methoxybenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]-pyridin-3-carbonsäure;
- c) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 20 d) 2-(2-Methoxy-phenoxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]-pyridin-3-carbonsäure;
- e) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-3-(1H-tetrazol-5-yl)-benzofuro[3,2-b]pyridin;
- f) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 25 g) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-trifluor-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- h) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbon-
- 30 säure;
- i) 1,2-Dihydro-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-methyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 35 iv) die in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen

- 5
- a) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- b) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- c) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- d) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- 10 e) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- f) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 15 g) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- h) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(6-chlor-3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 20 i) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- j) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 25 v) die in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(2,3-dihydro-4,6-dimethyl-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 30 b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-chlorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5 e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2H-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on-3-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 10 vi) die in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen
a) 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
b) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
c) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
15 d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
20 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-5,6-dimethoxy-indol-2-carbonsäure;
- 25 vii) die in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen
2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
30 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;
35 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-oxo-2-butensäure;

5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 35 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

5

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

viii) die in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen

10

a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

b) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-acetyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

15

c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-cyan-1,3-benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

20

d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-2-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl-methylcarbonyl)-thiophen;

ix) die in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen

25

a) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-isopropylamino-1-naphthalinsulfonamid;

b) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-propylamino-1-naphthalinsulfonamid;

30

c) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-methylamino-1-naphthalinsulfonamid;

d) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-ethylamino-1-naphthalinsulfonamid;

35

e) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-butylamino-1-naphthalinsulfonamid;

- x) die in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - 5 b) 4-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-cyclopropyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - c) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - 10 d) 4-(2-Phenyl-4-methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - e) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
 - 15 f) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- xi) die in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-benzyl-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - 20 b) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - c) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-chlor-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - 25 d) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - e) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - 30 f) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - g) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-(2-thienyl)-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
 - 35 h) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-cyclohexyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;

- i) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-propoxy-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 5 xii) die in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(5-methoxy-thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 10 c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(furan-2-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- 15 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- 20 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(thien-3-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- xiii) die in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 25 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-essigsäure;
- c) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-essigsäure;
- 30 d) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- e) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-carboxybenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 f) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxybenzyl)-essigsäure;

- g) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butansäure;
- 5 xiv) die in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-bernsteinsäure;
- b) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure;
- c) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure-N,N-dibutyl-10 monoamid;
- d) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäureanhydrid;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-phenyl-maleinsäureanhydrid;
- 15 xv) die in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen
- [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- 20 [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- N-1-Naphthylethyl-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl]-25 carbaminsäureester;
- 2-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-3-methyl-buttersäureethylester;
- 30 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzylbenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxy-
benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-
hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxy-
benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-
5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-
hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-
hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;
15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxy-
benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxy-
benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
20 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(7-methoxy-1,3-
benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

sowie die offenkettigen Tautomeren;

- 25 xvi) die in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen
- a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-
methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbon-
säure;
- 30 b) 3-(2-Methoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-
dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- c) 3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-
dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 35 d) 3-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-
methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbon-
säure;

- 5 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 10 g) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- h) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 15 i) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- xvii) die in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen
- 20 a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 25 c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-cyclopentyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 f) 3-(7-Methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

5

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

10

- a) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalin-sulfonamid;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;

15

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

20

Zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, sowie zur Behandlung von Tumorerkrankung ist die Verwendung solcher Endothelin-Rezeptor-Antagonisten besonders bevorzugt, die eine hohe Affinität zum ET_A-Rezeptor aufweisen.

25

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

30

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der genannten Verbindungen, wobei die Krebserkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe Prostatakrebs, Ovarialkarzinom, Darmkrebs, Zervixkarzinoma, Melanoma, Pankreaskrebs.

35

5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung neoplastischer Schädigungen.

10 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung präcancerogener Schädigungen.

15 Unter präcancerogenen Schädigungen versteht man z.B. gutartige Wucherungen im Darm, die zu Darmkrebs führen können.

20 Unter präcancerogenen Schädigungen werden insbesondere die in US 5,948,911 in Spalte 4, Zeilen 49-60 genannten Läsionen verstanden.

Unregelmäßigkeiten der Apoptose (Zelltod) spielen eine Rolle bei der Bildung präcancerogener Schädigungen.

25 Auch ist bekannt, daß die Regulierung von Apoptose bei Krankheiten eine wichtige Rolle spielt, die im Zusammenhang mit einem abnormalen Zellwachstum stehen, wie z.B. gutartige Prostatahyperplasie, neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Parkinson, Autoimmunkrankheiten einschließlich Multiple Sklerose und rheumatoide Arthritis oder Infektionskrankheiten wie AIDS.

30

Die Verbindungen der Formeln I, modulieren Apoptose und finden Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

35 Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung der beschriebenen Verbindungen der Formeln I und der oben beschriebenen bevorzugten

Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Regulierung von Apoptose in menschlichen Zellen.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem
10 Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

15 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen
20 Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen,
25 Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Crèmes
30 oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder
35

mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine. Sie könne ferner als Nasensprays verabreicht werden.

5 Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für
10 jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der
15 jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

25

30

35

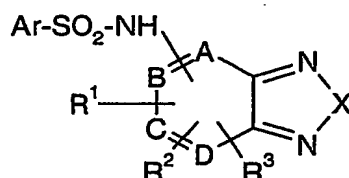
Patentansprüche

1. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

5

a) den in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10



15

worin

-A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, worin 1 oder 2 CH durch N ersetzt ist (sind),

20

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch H, Hal, A, Alkenyl mit bis zu 6 C-Atomen, Ph, OPh, NO₂, NR⁴R⁵, NHCOR⁴, CF₃, OCF₃, CN, OR⁴, COOR⁴, (CH₂)_nCOOR⁴, (CH₂)_n NR⁴R⁵, -N=C=O oder NHCONR⁴R⁵ substituiertes Ph oder Naphthyl,

25

R¹, R², R³ jeweils unabhängig voneinander fehlen, H, Hal, A, CF₃, NO₂, NR⁴R⁵, CN, COOR⁴, NHCOR⁴,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H oder A, zusammen auch -CH₂-(CH₂)_n-CH₂-,

30

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ph Phenyl,

X O oder S,

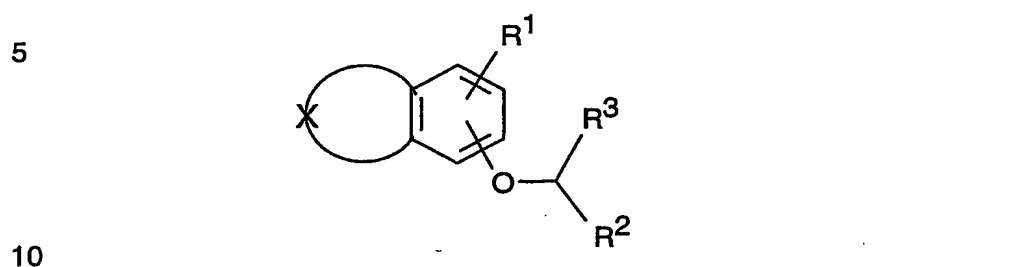
Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2 oder 3 bedeuten,

35

sowie ihre Salze;

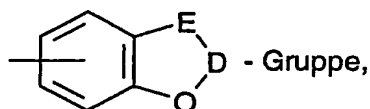
b) den in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

- 15 X eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1-2 O- und/oder 1-2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A, R⁸ und/oder NR⁴R^{4'} auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein kann,
- 20
- 25 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁴=CR^{4'}-Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 30
- R¹ H oder A,
- R² COOR⁴, CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO₂R⁸,
- R³ Ar,
- 35 R⁴, R^{4'} jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^5 , R^6 oder R^7 substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R^5 oder R^6 substituierte



R^5, R^6, R^7 jeweils unabhängig voneinander R^4 , OR^4 , Hal, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , NO_2 , $NR^4R^{4'}$, $NHCOR^4$, CN , $NHSO_2R^4$, $COOR^4$, COR^4 , $CONHSO_2R^8$, $O(CH_2)_nR^2$, OPh , $O(CH_2)_nOR^4$ oder $S(O)_mR^4$,

R^8 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^1 , $NR^4R^{4'}$ oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

E CH_2 oder O,

D Carbonyl oder $[C(R^4R^{4'})]_n$,

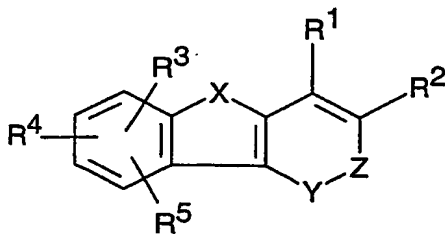
Hal F, Cl, Br oder I,

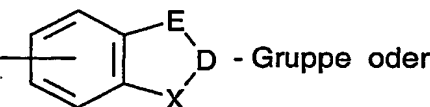
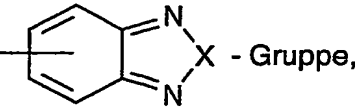
m 0, 1 oder 2,

n 1 oder 2 bedeuten,

sowie ihre Salze;

c) den in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen der Formel I



	worin	
	-Y-Z-	-NR ⁷ -CO-, -N=C(OR ⁷)- oder -N=CR ⁸ -,
	R ¹	Ar,
	R ²	COOR ⁶ , CN, 1H-tetrazol-5-yl oder CONHSO ₂ Ar,
5	R ³ , R ⁴ , R ⁵	jeweils unabhängig voneinander R ⁶ , OR ⁶ , S(O) _m R ⁶ , Hal, NO ₂ , NR ⁶ R ^{6'} , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁶ , OCOR ⁶ , COOR ⁶ oder CN,
	R ⁶ , R ^{6'}	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6
10		C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,
	R ⁷	(CH ₂) _n Ar,
	R ⁸	Ar oder OAr,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ⁹ , R ¹⁰ oder R ¹¹ substituiertes Phenyl oder
15		unsubstituiertes Naphthyl oder
		eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder
		zweifach durch R ⁹ oder R ¹⁰ substituierte
20		
		 - Gruppe oder
25		eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch R ⁹ oder R ¹⁰ substituierte
30		 - Gruppe,
	R ⁹ , R ¹⁰ , R ¹¹	jeweils unabhängig voneinander R ⁶ , OR ⁶ , Hal, CF ₃ , OCF ₃ , OCHF ₂ , OCH ₂ F, NO ₂ , NR ⁶ R ^{6'} , NHCOR ⁶ , CN, NHSO ₂ R ⁶ , COOR ⁶ , COR ⁶ , CONHSO ₂ Ar, O(CH ₂) _n R ² , O(CH ₂) _n OR ⁶ oder S(O) _m R ⁶ ,
35		
	E	CH ₂ , S oder O,

- 55 -

D Carbonyl oder $[C(R^6R^6)]_n$,

Hal F, Cl, Br oder I,

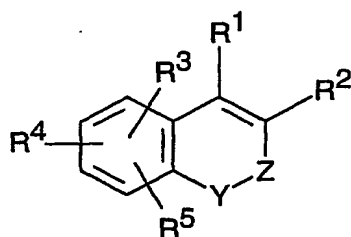
X O oder S,

m 0, 1 oder 2,

n 1 oder 2 bedeuten,

sowie ihre Salze;

d) den in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

-Y-Z- -NR⁷-CO-, -N=C(OR⁷)- oder -N=CR⁸-,

R¹ Ar,

R² COOR⁶, (CH₂)_nCOOR⁶, CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder
CONHSO₂Ar,

R³, R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander R⁶, OR⁶, S(O)_mR⁶, Hal,
NO₂, NR⁶R⁶, NHCOR⁶, NHSO₂R⁶, OCOR⁶, COR⁶,
COOR⁶ oder CN, wobei R³ und R⁴ zusammen auch
eine O(CH₂)_nO-Gruppe darstellen können,

R⁶, R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6
C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,

R⁷ (CH₂)_nAr,

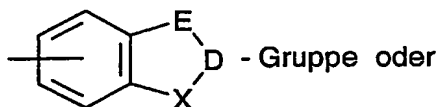
R⁸ Ar oder OAr,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁹,
R¹⁰ oder R¹¹ substituiertes Phenyl oder

unsubstituiertes Naphthyl oder

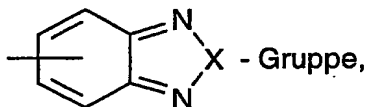
eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R^9 oder R^{10} substituierte

5



eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch R^9 oder R^{10} substituierte

10



15

R^9, R^{10}, R^{11} jeweils unabhängig voneinander $R^6, OR^6, Hal, CF_3, OCF_3, OCHF_2, OCH_2F, NO_2, NR^6R^6, NHCOR^6, CN, NHSO_2R^6, COOR^6, COR^6, CONHSO_2Ar, O(CH_2)_nR^2, O(CH_2)_nOR^6$ oder $S(O)_mR^6$,

20

E CH_2, S oder O ,
 D Carbonyl oder $[C(R^6R^6)]_n$,
 X O oder S ,
 Hal F, Cl, Br oder I ,
 m $0, 1$ oder 2 ,
 n $1, 2$ oder 3 bedeuten,

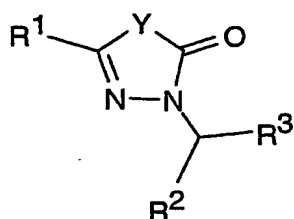
25

sowie ihre Salze;

30

e) den in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen der Formel I

35



5

worin

Y

-C(R⁴R^{4'})-C(R⁴R^{4'})-, -CR⁴=CR^{4'}- oder -C(R⁴R^{4'})-S-,R¹Het, Ar, R³ oder R⁴,

10

R²

Ar oder

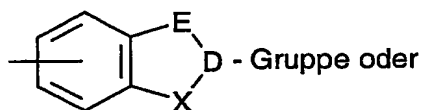
eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder

zweifach durch A, R³, OR⁴, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN,Hal, NHCOR⁴, NHSO₂R⁴, COOR⁴, COR⁴, CONHSO₂R⁶,

15

O(CH₂)_nR³, OPh, O(CH₂)_nOR⁴ oder S(O)_mR⁴

substituierte

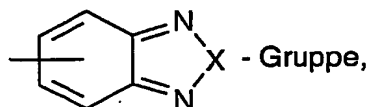


20

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein-

oder zweifach durch A, R³, OR⁴, NH₂, NHA, NA₂, NO₂,

25

CN, Hal, NHCOR⁴, NHSO₂R⁴, COOR⁴, COR⁴,CONHSO₂R⁶, O(CH₂)_nR³, OPh, O(CH₂)_nOR⁴ oderS(O)_mR⁴ substituierte

30

- Gruppe,

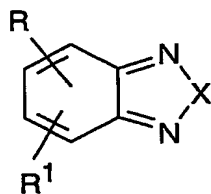
R³CN, COOH, COOA, CONHSO₂R⁵ oder 1H-Tetrazol-5-yl,

35

R⁴, R^{4'}

jeweils unabhängig voneinander H, A oder

		unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl
	R ⁵	A oder Ar,
5	R ⁶	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁵ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NO ₂ , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
10	A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁴ =CR ⁴ -Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁴ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOR ⁴ , NH ₂ SO ₂ R ⁴ , COOR ⁴ , COR ⁴ , CONHSO ₂ R ⁶ , O(CH ₂) _n R ³ , OPh, O(CH ₂) _n OR ⁴ oder S(O) _m R ⁴ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
20	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R ³ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , CN, NO ₂ und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
25	D	Carbonyl oder [C(R ⁴ R ^{4'})] _n ,
	E	CH ₂ , S oder O,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
30	X	O oder S,
	m	0, 1 oder 2,
	n	1 oder 2 bedeuten,
		sowie ihre Salze;
35	f)	den in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen der Formel I.

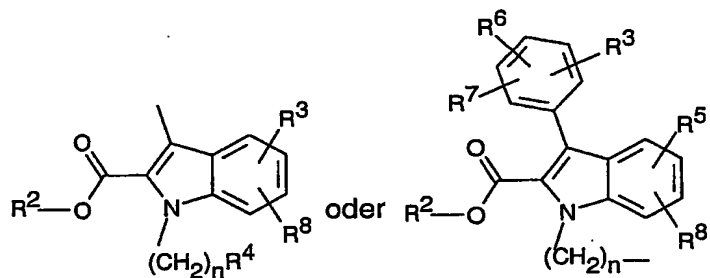


5

worin

10

R



15

X

O oder S,

R¹

H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl, SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

20

R²

H oder A,

R³, R⁵, R⁶,

jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA,

R⁷, R⁸

O-Alkylen-R⁴, A, S-A, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NHSO₂R⁴, NASO₂A, NASO₂-R⁴, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl, NH(CO)NHPhenyl, NHCOOA, NAAcyl, NHR⁴, NHCOOR⁴, NHCOOBenzyl, NHSO₂Benzyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH, O(CH₂)ₙCOOR², O(CH₂)ₙOR², CH₂OH oder CH₂OA,

25

30

R³ und R⁶

zusammen auch -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CF₂-O- oder -O-CF₂-CF₂-O-,

R⁴

unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R³ und/oder R⁶ substituiertes Phenyl,

35

A

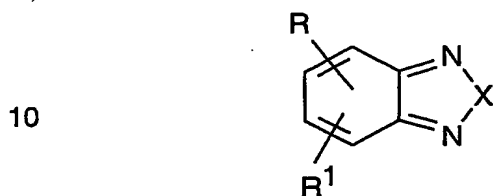
Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal

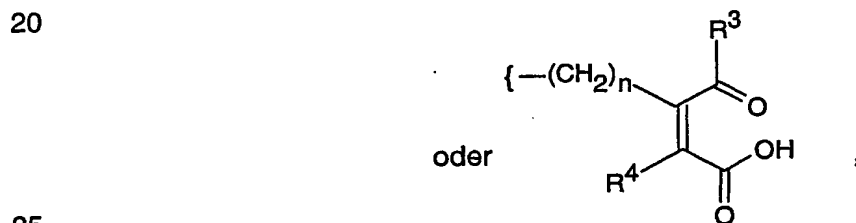
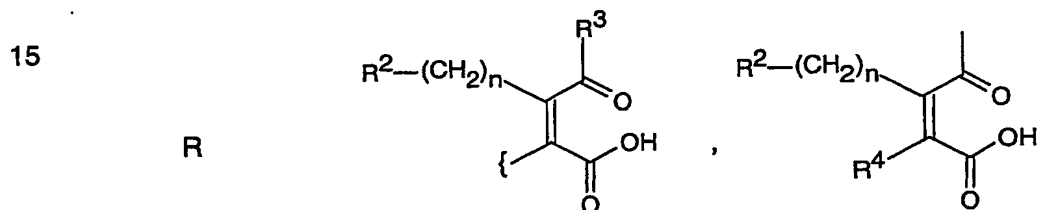
Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

n 1 oder 2
bedeuten,
sowie ihre Salze;

5 g) den in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen der Formel I



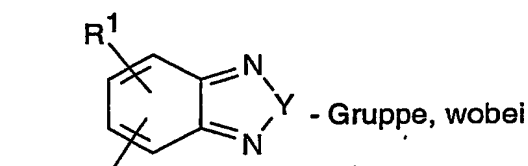
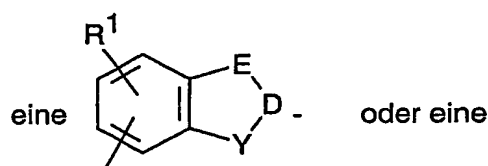
worin



25

X O oder S,
R¹ H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
30 SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,
R², R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte
oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA,
O-Alkylen-R⁵, A, S-A, SOA, SO₂A, SOR⁵, SO₂R⁵, NO₂,
35 NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NHSO₂R⁵, NASO₂A,
NASO₂-R⁵, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl,

$\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^5$, NHCOOA , NAAcyl , $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$,
 $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$, NHCOO-Älkylen-OA , $\text{NH}(\text{CO})\text{NA}_2$, 1-
 PiperidinyI-CO-NH, 1-PyrrolidinyI-CONH,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH , COOA ,
 CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,



R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,
 R^5 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,
 OH, OA, A, S-A, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyI,
 $\text{NH}\text{SO}_2\text{A}$, NASO_2A , $\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NHA}$, Formyl,
 NHCOOA , NAAcyl , NHCOO-Älkylen-OA , $\text{NH}(\text{CO})\text{NA}_2$,
 N-PiperidinyI-CO-NH, N-PyrrolidinyI-CONH,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH , COOA ,
 CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,
 A Älkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-\text{CR}^6=\text{CR}^6-$ -
 Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
 können,

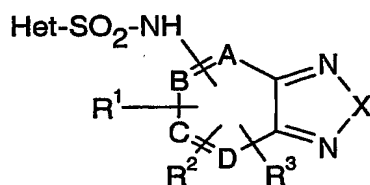
D Carbonyl oder $[\text{C}(\text{R}^6\text{R}^6)]_m$,

E CH_2 , S oder O,

Y O oder S,

R^6 und R^8 jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 1 oder 2 und
 m 1 oder 2 bedeutet,
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren;

h) den in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

-A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, in der auch 1 oder 2 CH durch N ersetzt sein können,

Het einen unsubstituierten oder durch -Z- R^6 substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder S-Atomen,

R^1 , R^2 , R^3 jeweils unabhängig voneinander fehlen, H, Hal, A, CF_3 , NO_2 , NR^4R^5 , CN, $COOR^4$ oder $NHCOR^4$,

R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander H oder A, oder zusammen auch $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$,

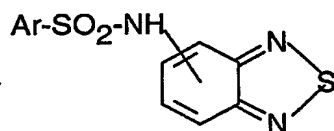
R^6 einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^7 , R^8 und/oder R^9 substituierten Phenylrest, Benzothiadiazol-5-yl- oder Benzoxadiazol-5-yl-Rest,

R^7 , R^8 , R^9 jeweils unabhängig voneinander A, O-A, CN, COOH, COOA, Hal, Formyl, -CO-A, R^7 und R^8 zusammen auch $-O-(CH_2)_m-O-$,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

X O oder S,
 Z -CO-, -CONH-, -CO-(CH₂)_n-, -CH=CH-, -(CH₂)_n-,
 -CONHCO-, -NHCONH-, -NHCOO-, -O-CONH-,
 -CO-O- oder -O-CO-,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1 oder 2 und
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,
 sowie ihre Salze;

i) den in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen der Formel I

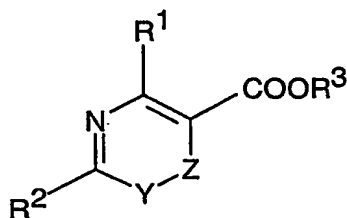


worin

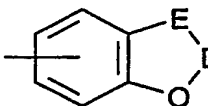
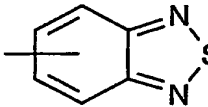
Ar einfach durch NH₂, NHA oder NA₂ substituiertes
 Naphthyl und

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 bedeuten,
 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze;

j) den in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen der Formel I

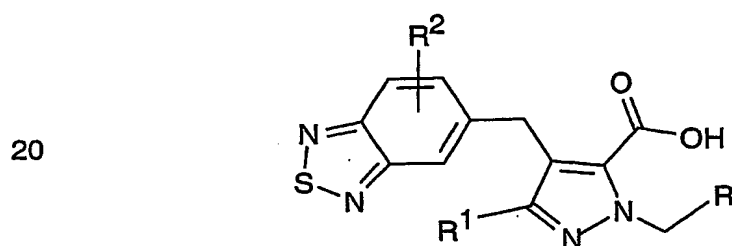


worin

	-Y-Z-	-NR ⁴ -CO oder -N=CR ⁵ -,
	R ¹	Ar,
5	R ²	H, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR ³ oder Hal substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ³ , OR ³ oder Hal substituiertes (CH ₂) _m Ph oder (CH ₂) _m -cycloalkyl,
10	R ³ , R ^{3'}	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl,
	R ⁴	CH ₂ Ar,
	R ⁵	OCH ₂ Ar,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ⁶ , R ⁷ oder R ⁸ substituiertes Phenyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R ⁶ substituierte
20		 - Gruppe oder
25		eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach durch R ⁶ substituierte
30		 - Gruppe,
	E	CH ₂ oder O,
	D	Carbonyl oder (CH ₂) _n ,
	E und D	zusammen auch CH=CR ⁹ ,
35	R ⁶ , R ^{6'}	jeweils unabhängig voneinander R ³ , OR ³ oder Hal,

- R^7 R^3 , OR^3 , Hal, NO_2 , NH_2 , NHR^3 , NR^3R^3 , $NHCOR^3$,
 $COOR^3$, $O(CH_2)_nR^3$ oder $O(CH_2)_nOR^3$,
 R^8 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 ,
 OR^3 , Hal, NO_2 , NH_2 , NHR^6 , NR^6R^6 , $NHCOR^3$ oder
 $COOR^3$ substituiertes Ph,
 R^9 H, OH, CH_2OH oder $COOR^3$,
Hal F, Cl, Br oder I,
Ph Phenyl,
m 0 oder 1,
n 1 oder 2 bedeuten,
sowie ihre Salze;

k) den in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen der Formel I



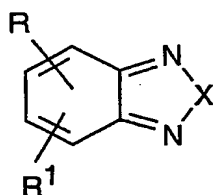
- worin
 R unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 ,
 R^4 oder R^5 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes
 oder einfach durch R^2 substituiertes 2,1,3-Benzothia-
 diazoly,
 R^1 A, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 -S-A, -O-A, unsubstituiertes oder einfach durch R^3
 substituiertes Phenyl, -Alkylen-phenyl oder unsub-
 substituiertes oder einfach durch R^3 substituiertes Thienyl,
 R^2 A, F, Cl, Br oder -O-A,
 R^3 , R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander A, -O-A, -S-A,
 -O-alkylen-COOH, -alkylen-COOH oder COOH,

R^3 und R^4 zusammen auch -O-CH₂-O- und
 A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,
 bedeutet,
 sowie ihre Salze;

5

l) den in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10

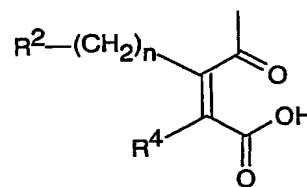
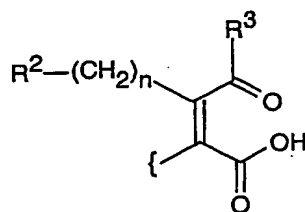


I

worin

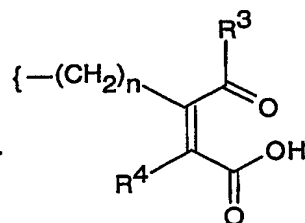
15

R



20

oder



25

X

O oder S,

30

R^1

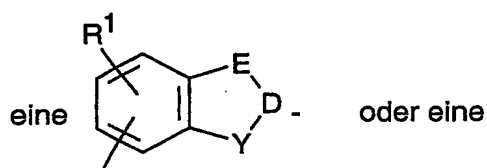
H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,
 SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R^2 , R^3 , R^4

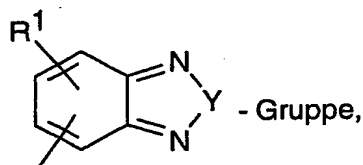
jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte
 oder ein- oder mehrfach durch R^7 substituierte Phenyl-
 gruppe, wobei R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl
 bedeutet,

35

5



10



15

 R^5

20

25

A

30

D

E

Y

 R^6 und R^6 R^7

35

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 , R^3 oder R^4 einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R^7 substituierten Rest R^8 bedeutet, eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, A, S-A, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyl, $NHSO_2A$, $NASO_2A$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, Formyl, $NHCOOA$, $NAAcyl$, $NHCOO$ -Alkylen-OA, $NH(CO)NA_2$, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CO-NH, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$, CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^6=CR^6-$ Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Carbonyl oder $[C(R^6R^6)]_m$,

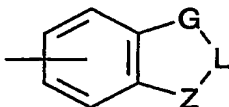
CH_2 , S oder O,

O oder S,

jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

Hal, OH, OA, O-Alkylen- R^5 , A, S-A, S-OA, SO_2A , S-OR⁵, SO_2R^5 , NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyl, $NHSO_2A$,

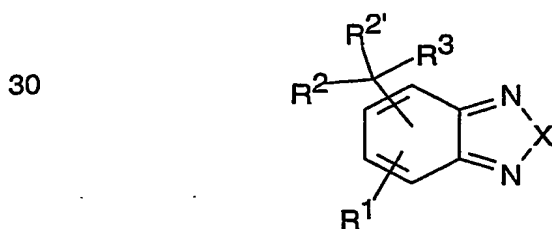
5 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^5$, NASO_2A , $\text{NASO}_2\text{-R}^5$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$,
 $\text{NH}(\text{CO})\text{NHA}$, Formyl, $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^5$, NHCOOA ,
 NAAcyl , $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$, NHCOO-
 Alkylen-OA, $\text{NH}(\text{CO})\text{NA}_2$, 1-Piperidiny-CO-NH, 1-
 Pyrrolidiny-CO-NH, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OA}$, CH_2OH , CH_2OA , COOH ,
 COOA , CH_2COOH oder CH_2COOA ,
 10 R^8 5-7 gliedriger Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-
 Atomen oder

15 eine  - Gruppe,

20 G, Z jeweils unabhängig voneinander -CH=, N, O oder S,
 L -CH=, -CH=CH- oder -CH₂-CH₂-CH₂-,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 0, 1 oder 2 und
 m 1 oder 2 bedeutet,
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren;

25

m) den in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen der Formel I



35

worin

	X	O oder S,
	R ¹	H, Hal, OH, OA, A, NO ₂ , NH ₂ , NHA, NAA', NHCOR ⁴ , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁴ , NHSO ₂ R ⁶ , S(O) _m R ⁶ , SO ₃ H, SO ₂ NR ⁴ R ^{4'} oder Formyl,
5	R ² , R ^{2'}	jeweils unabhängig voneinander A, (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n Het, CH ₂ COAr, CH ₂ COHet oder OAr,
	R ^{2'}	zusätzlich auch H,
	R ³	COOR ⁴ , CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO ₂ R ⁵ ,
10	R ⁴ , R ^{4'}	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R ⁵	A oder Ar,
	R ⁶	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
15	R ⁷ , R ^{7'}	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C- Atomen,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C- Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR ⁷ =CR ^{7'} -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
20		
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁴ , NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ , CN, Hal, NHCOR ⁴ , NHCOR ⁶ , NHSO ₂ R ⁴ , NHSO ₂ R ⁶ , COOR ⁴ , OPh, CONH ₂ , CONHA, CONAA', COR ⁴ , CONHSO ₂ R ⁴ , CONHSO ₂ R ⁶ , O(CH ₂) _n COOR ⁴ , O(CH ₂) _n OR ⁴ , SO ₃ H, SO ₂ NR ⁴ R ^{4'} , S(O) _m R ⁶ oder S(O) _m R ⁴ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
25		
	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R ³ , NH ₂ , NHA, NAA', NO ₂ und/oder =O substituiert sein kann,
35		

- 70 -

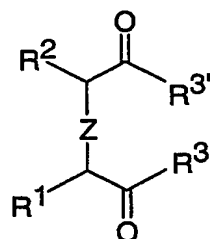
Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

m 0, 1 oder 2 und

n 1 oder 2 bedeuten,

wobei, sofern R^2 CH_2COAr und R^2 H ist, R^3 nicht COOA bedeutet,
sowie deren Salze;

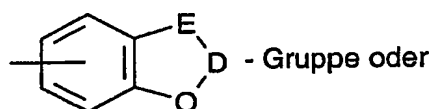
n) den in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen der Formel I



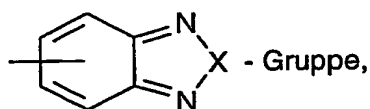
worin

Z eine Einfach- oder eine Doppelbindung,

R^1 eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R^7
substituierte



eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach
durch R^7 substituierte



R^2 A, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_m$, $\text{Cycloalkyl}-(\text{CH}_2)_m$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m$ oder
 $R^1-(\text{CH}_2)_m$,

	$R^3, R^{3'}$	jeweils unabhängig voneinander OR^4 , $NHSO_2R^5$, NH_2 , NHA oder NAA' ,
	R^3 und $R^{3'}$	zusammen auch -O-, dabei ein cyclisches Anhydrid bildend,
5	$R^4, R^{4'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R^5	A oder Ar,
	R^6	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, 10 NH_2 , NHA, NAA' , NO_2 , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
	R^7	A, $COOR^4$, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, $CONHSO_2R^5$, Hal, OR^4 , NO_2 , NH_2 , NHA, NAA' , $NHCOR^4$, $NHCOR^6$, $NHSO_2R^4$, $NHSO_2R^6$, $S(O)_kR^4$, $S(O)_kR^6$, $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Formyl,
15	$R^8, R^{8'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C Atomen,
	E	CH_2 oder O,
	D	Carbonyl oder $(CR^4R^{4'})_n$,
20	E und D	zusammen auch $CR^4=R^{4'}$,
	X	S oder O,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^8=CR^{8'}$ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome 25 durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR^4 , NH_2 , NHA, NAA' , NO_2 , CN, Hal, $NHCOR^4$, $NHCOR^6$, 30 $NHSO_2R^4$, $NHSO_2R^6$, $COOR^4$, OPh, $CONH_2$, CONHA, CONAA', COR^4 , $CONHSO_2R^4$, $CONHSO_2R^6$, $O(CH_2)_nCOOR^4$, $O(CH_2)_nOR^4$, $SO_2NR^4R^{4'}$, $S(O)_kR^6$ oder $S(O)_kR^4$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
35	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert

oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, COOR⁴, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, CONHSO₂R⁵, NH₂, NHA, NAA', NO₂ und/oder =O substituiert sein kann,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

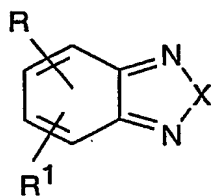
k 0, 1 oder 2

m 0, 1 oder 2 und

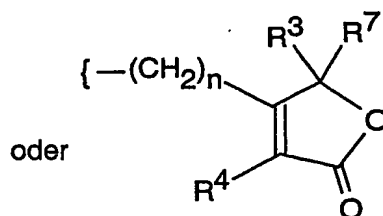
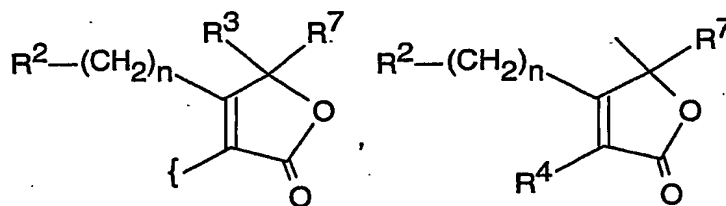
n 1 oder 2 bedeuten,

sowie die (Z)- und (E)-Isomeren und die Salze aller Isomeren;

o) den in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen der Formel I



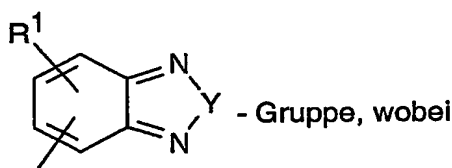
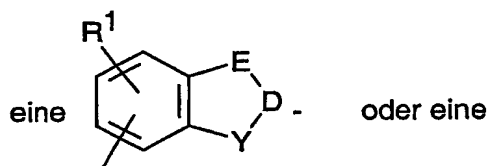
worin



X, Y jeweils unabhängig voneinander O oder S,

R¹ H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl, SO₂NH₂, SO₂-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R^2, R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, O-Alkylen- R^5 , A, S-A, S-OA, SO_2A , S-OR 5 , SO_2R^5 , NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyI, $NHSO_2A$, $NHSO_2R^5$, $NASO_2A$, $NASO_2R^5$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, Formyl, $NH(CO)NHR^5$, $NHCOOA$, NAAcyI, $NHCOOCH_2R^5$, $NHSO_2CH_2R^5$, $NHCOO$ -Alkylen-OA, $NH(CO)NA_2$, 1-PiperidinyI-CO-NH, 1-PyrrolidinyI-CONH, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$, CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,



R^2 noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,
 R^5 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, A, S-A, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHAcyI, $NHSO_2A$, $NASO_2A$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, Formyl, $NHCOOA$, NAAcyI, $NHCOO$ -Alkylen-OA, $NH(CO)NA_2$, N-PiperidinyI-CO-NH, N-PyrrolidinyI-CONH, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$, CH_2COOH oder CH_2COOA substituierte Phenylgruppe,
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^6=CR^{6'}$ -

- 74 -

Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können;

D Carbonyl oder $[C(R^6R^6)]_m$,

E CH_2 , S oder O,

5 R^6 und R^6 jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

R^7 $-O-C(=Y)-NH-R^8$,

R^8 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R^9 substituiertes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-2 C-

10 Atome durch O und/oder S ersetzt sein können und/oder durch $=O$ substituiert sein können,

oder

Cycloalkyl, worin 1-2 C-Atome durch N, O und/oder S ersetzt sein können,

15 R^9 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,

Naphthyl, $A-O-C(=O)-$ oder Hal,

20 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

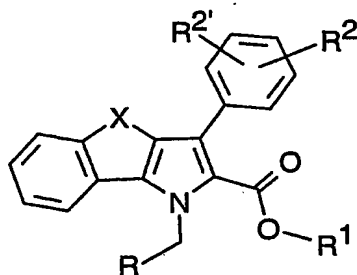
n 0, 1 oder 2 und

m 1 oder 2 bedeutet,

sowie deren Salze;

25 p) den in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen der Formel I

30

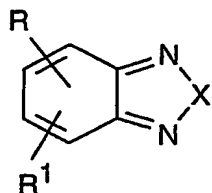


35

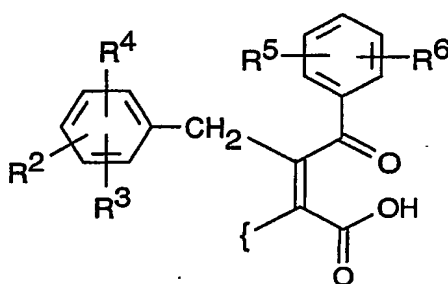
worin

X $N-R^3$, O oder S,

5	R	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R ² und/oder R ^{2'} substituiertes 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder 5-yl oder 2,1-Benzoisothiazol-5- oder 6-yl, oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R ² und/oder R ^{2'} substituiertes Phenyl,
10	R ¹	H oder A,
10	R ² , R ^{2'}	jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal, OCF ₃ , OCHF ₂ , -O-CO-A, -O-alkylen-COOR ¹ , -O-alkylen-CH ₂ -OR ¹ , oder unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R ⁴ und/oder R ^{4'} substituiertes OCH ₂ -Phenyl oder -O-CO-Phenyl,
15	R ² und R ^{2'}	zusammen auch -OCH ₂ O-, -OCH ₂ CH ₂ O- oder -OCH ₂ CH ₂ -,
20	R ³	H, A, alkylen-O-A, -CO-OA oder unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R ⁴ und/oder R ^{4'} substituiertes alkylen-Phenyl,
25	R ⁴ , R ^{4'}	jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal, COOR ¹ oder CH ₂ OR ¹ ,
25	A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	Hal	Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
		bedeuten,
		sowie ihre Salze;
30	q) den in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen der Formel I	



worin



- X O oder S,
 R¹ H, Hal, OA or A;
 R², R³, R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA
 oder R⁴,
 R⁴ -O-(CH₂)_n-Cy,
 Cy Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch
 -CR⁵=CR⁵'-Gruppen und /oder 1-7 H-Atome durch
 F ersetzt sein können,
 R⁵ und R⁵' jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
 n 0, 1 oder 2

bedeutet,

oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren
 und die Salze aller Isomeren,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

- 5 2. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe
- i) die in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen
- 10 a) 5-Brom-2-ethyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- b) 2,5-Dichlor-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- c) 5-Brom-2-propyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- 15 d) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalinsulfonamid;
- e) 5-Dimethylamino-N-[6-methyl-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- f) 5-Dimethylamino-N-[4-brom-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- 20 g) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-naphthalinsulfonamid;
- h) 5-Dimethylamino-N-([1,2,5]-oxadiazole-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-naphthalinsulfonamid;
- 25 i) 5-Dimethylamino-N-(1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- j) 5-Dimethylamino-N-(6-Brom-7-methyl-1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- 30 k) 2-Phenyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- ii) die in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-essigsäure;
- 35 b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5 c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-essigsäure;
e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;
f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-propylindol-7-yloxy)-essigsäure;
10 g) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-methyl-2-propylbenzimidazol-4-yloxy)-essigsäure;
- iii) die in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen
- 15 a) 1,2-Dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
b) 2-(2-Methoxybenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
c) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
20 d) 2-(2-Methoxy-phenoxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
e) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-3-(1H-tetrazol-5-yl)-benzofuro[3,2-b]pyridin;
25 f) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
g) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-trifluor-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
30 h) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
i) 1,2-Dihydro-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-methyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
35

iv) die in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen

- a) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- b) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- c) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- d) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- e) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- f) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- g) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- h) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(6-chlor-3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- i) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- j) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;

v) die in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen

- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(2,3-dihydro-4,6-dimethyl-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-chlorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5
- d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2H-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on-3-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 10
- vi) die in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen
- a) 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- 15
- b) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
- c) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- 20
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- 25
- f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-5,6-dimethoxy-indol-2-carbonsäure;
- vii) die in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 30
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 35
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

5

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-oxo-2-butensäure;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;

5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxy-
benzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxy-
benzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

5 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxy-
benzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-
methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

10

viii) die in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen

a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-methyl-1,3-
benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

15

b) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-acetyl-1,3-
benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

20

c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-cyan-1,3-
benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-2-(6-methyl-1,3-
benzodioxol-5-yl-methylcarbonyl)-thiophen;

25

ix) die in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen

a) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-isopropylamino-1-
naphthalinsulfonamid;

30

b) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-propylamino-1-
naphthalinsulfonamid;

c) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-methylanino-1-
naphthalinsulfonamid;

35

d) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-ethylamino-1-
naphthalinsulfonamid;

- e) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-butylamino-1-naphthalinsulfonamid;
- 5 x) die in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- b) 4-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-cyclopropyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- 10 c) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- d) 4-(2-Phenyl-4-methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- 15 e) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- f) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- 20 xi) die in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-benzyl-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- b) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 25 c) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-chlor-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- d) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 30 e) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- f) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 35 g) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-(2-thienyl)-1H-pyrazol-5-carbonsäure;

- h) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-cyclohexyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- i) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-propoxy-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 5
- xii) die in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 10 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(5-methoxy-thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(furan-2-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- 20 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(thien-3-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 xiii) die in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-essigsäure;
- 30 c) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-essigsäure;
- d) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 e) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-carboxybenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5
- f) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxybenzyl)-essigsäure;
- g) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butansäure;
- xiv) die in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen
- 10 a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-bernsteinsäure;
- b) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure;
- c) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure-N,N-dibutylmonoamid;
- d) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäureanhydrid;
- 15 e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-phenyl-maleinsäureanhydrid;
- xv) die in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen
- [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- 20 [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- 25 N-1-Naphthylethyl-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl]-carbaminsäureester;
- 2-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-3-methyl-buttersäureethylester;
- 30 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;

15

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
25 sowie die offenkettigen Tautomeren;
- xvi) die in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen
- a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
30 b) 3-(2-Methoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
c) 3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
35

- 5 d) 3-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 10 g) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- h) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 15 i) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 20 xvii) die in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 25 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-cyclopentyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- f) 3-(7-Methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

10 3. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

- a) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalin-sulfonamid;
15 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;

20 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

25 4. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

30 5. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung präcancerogener Schädigungen.

35 6. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Regulierung von Apoptose in menschlichen Zellen.

- 5 7. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Krebserkrankungen
 ausgewählt sind aus der Gruppe
 Prostatakrebs, Ovarialkarzinom, Darmkrebs, Zervixkarzinoma,
 Melanoma, Pankreaskrebs.

10

15

20

25

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.